

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-063954

(43)Date of publication of application : 05.03.2003

(51)Int.Cl.

A61K 9/70

A61K 47/02

A61K 47/30

C09J 7/02

C09J 11/04

C09J109/06

C09J133/08

(21)Application number : 2001-254897

(71)Applicant : SAITAMA DAICHI SEIYAKU KK

(22)Date of filing : 24.08.2001

(72)Inventor : NAKAJIMA NORIKO
YAMAUCHI HITOSHI

(54) RESERVER TYPE PLASTER

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a reserver type plaster, enabling a drug to be percutaneously persistently absorbed in a skin through application thereto, and hence exhibiting a therapeutic effect, and improving the releasability of the drug, an absorption promoter or the like from an adhesive layer.

SOLUTION: A non-permeable support layer, a drug-permeable layer for controlling the releasability, an adhesive layer and a release layer are subsequently laminated on the drug in the reserver type plaster. Further, the reserver type plaster is provided with a drug storage layer which is formed through sealing the drug between the support layer and the layer for controlling the releasability. The adhesive layer has a fine particle inorganic base or a fine particle water soluble polymer, which is uniformly dispersed in the adhesive layer. The bonding strength between the polymers of the adhesive is weakened through mixing the inorganic salts or the water-soluble polymer into the adhesive layer, and gaps are partially formed in the adhesive layer through dissolving the inorganic salts or the water-soluble polymer therein, so that the drug or the absorption promoter is promoted to pass the adhesive layer.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-63954

(P2003-63954A)

(43) 公開日 平成15年 3 月 5 日 (2003. 3. 5)

(51) Int.Cl. ¹	識別記号	F I	テ-マ-ト*(参考)
A 6 1 K 9/70	4 0 1	A 6 1 K 9/70	4 0 1 4 C 0 7 6
47/02		47/02	4 J 0 0 4
47/30		47/30	4 J 0 4 0
C 0 9 J 7/02		C 0 9 J 7/02	Z
11/04		11/04	
審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 12 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-254897(P2001-254897)

(22) 出願日 平成13年 8 月 24 日 (2001. 8. 24)

(71) 出願人 000174622

埼玉第一製薬株式会社

埼玉県春日部市南栄町 8 番地 1

(72) 発明者 中島 法子

埼玉県春日部市南栄町 8 番地 1 埼玉第一
製薬株式会社内

(72) 発明者 山内 仁史

東京都葛飾区奥戸 2 丁目 32 番 12

(74) 代理人 100091731

弁理士 高木 千嘉 (外 2 名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リザーバー型貼付剤

(57) 【要約】

【課題】 皮膚に適用して、薬物を持続的に経皮吸収させ、治療効果を発揮するためのリザーバー型貼付剤であって、粘着層からの薬物、吸収促進剤等の放出性が改善されたリザーバー型貼付剤を提供することにある。

【解決手段】 薬剤に対して非透過性の支持体層、薬剤透過性の放出制御層、粘着層および剥離ライナーがその順で積層されており、かつ前記支持体層と前記放出制御層の間に薬剤を封入して設けられた薬物貯蔵槽からなるリザーバー型貼付剤であって、前記粘着層に微粒子状の無機塩基または水溶性高分子が均一に分散されているリザーバー型貼付剤。粘着層に無機塩や水溶性高分子を配合することによって粘着剤の高分子間の結合性を弱め、また無機塩や水溶性高分子が溶解することにより粘着層内を部分的に空隙化することができ、薬物や吸収促進剤の通過を促すためと考えられる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 薬剤に対して非透過性の支持体層、薬剤透過性の放出制御層、粘着層および剥離ライナーがその順で積層されており、かつ前記支持体層と前記放出制御層の間に薬剤を封入して設けられた薬物貯蔵槽からなるリザーバー型貼付剤であって、前記粘着層に微粒子状の無機塩または水溶性高分子が均一に分散されてなることを特徴とするリザーバー型貼付剤。

【請求項2】 粘着層が、ポリイソブチレン、ポリアクリレート系高分子ポリマー、スチレン-イソプレネースチレン系高分子ポリマー、及びエチレンビニルアセテート系高分子ポリマーからなる群から選択される1種または2種以上の感圧性接着高分子ポリマーであることを特徴とする請求項1に記載のリザーバー型貼付剤。

【請求項3】 薬剤が含水溶媒の溶液またはゲルであることを特徴とする請求項1または2に記載のリザーバー型貼付剤。

【請求項4】 無機塩が、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の無機酸塩であることを特徴とする請求項1～3のいずれかの項に記載のリザーバー型貼付剤。

【請求項5】 無機塩が、塩化ナトリウム、硫酸バリウム、及び炭酸カルシウムから選ばれる1種または2種以上の微粒子状の無機塩であることを特徴とする請求項4に記載のリザーバー型貼付剤。

【請求項6】 水溶性高分子が、ヘクチン、またはカラヤガムから選ばれる微粒子の水溶性高分子であることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載のリザーバー型貼付剤。

【請求項7】 微粒子状の無機塩または水溶性高分子が、粘着層に、粘着層の総重量に対して35～70重量%の割合で均一に分散されていることを特徴とする請求項1～6のいずれかに記載のリザーバー型貼付剤。

【請求項8】 微粒子状の無機塩の粒子径が、5～50 μm の微粒子であることを特徴とする請求項1～7のいずれかに記載のリザーバー型貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は経皮吸収型製剤に分類されるリザーバー型貼付剤に関するものであり、詳しくは薬剤の粘着層からの放出性を改善することで、薬物の経皮吸収性を向上させるリザーバー型貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 経皮吸収型製剤として皮膚に貼付することで治療効果を示す剤型としては、パップ剤やブラスター剤、リザーバー型貼付剤などが挙げられる。この内、パップ剤やブラスター剤は、皮膚に密着する粘着層中に、薬物や吸収促進剤などが含有されており、粘着層からこれらの成分が徐々に放出され、皮膚に吸収されることで薬効を発揮している。これらの製剤の薬効の発現には、薬物や吸収促進剤などの各成分の粘着層からの

放出性が重要であり、放出性は粘着層に添加される薬物などの各成分と高分子ポリマーとの親和性が大きく関与している。親和性が強すぎる場合には、これらの各成分と高分子ポリマーとの間で吸着などの相互作用が生じ、各成分の粘着層からの放出性が減少する結果、薬物の経皮吸収性が低下する。また逆に、親和性が弱すぎる場合、各成分と粘着剤が均一に混和せずに分離してしまい、各成分を安定に保持することができず、粘着層表面での油浮きなどが生じ、粘着力の低下や各成分の損失、安定性の低下の原因となる。よって、ブラスター剤やパップ剤の場合は、用いる高分子ポリマーの種類により、適用できる薬物や吸収促進剤などの種類および量が、ある程度限定されてしまう。

【0003】 一方、リザーバー貼付剤は、粘着層と薬物貯蔵槽が放出制御層を介して存在しており、薬物や吸収促進剤などの各成分は、ブラスター剤やパップ剤と比較して、その剤型上、薬物や液体成分を多く含有することができる利点がある。しかし、各成分が粘着層を通過して放出されなければならないのは、ブラスター剤やパップ剤と同様で、ここでも各成分と粘着剤との親和性により放出性が左右され、経皮吸収性に大きく影響を与える。一般的に、粘着層に配合される粘着剤の主要成分の高分子ポリマーは親油性なので、水溶性薬物をはじめ、低級アルコール類やグリコール類などの吸収促進剤は、粘着層を通過することが困難である。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は上記従来のリザーバー型貼付剤の問題点を解決する目的でなされたものであって、親油性の粘着層からの放出性の少ない薬物や吸収促進剤などの放出性を向上させ、薬物の経皮吸収性を増大させることができる、優れたリザーバー型貼付剤を提供することを目的とするものである。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは上記目的を達成するために検討を重ねた結果、リザーバー型貼付剤の粘着層に無機塩もしくは水溶性高分子を配合することによって、薬物貯留槽中の薬物及び吸収促進剤の放出性が向上することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】 即ち、本発明は、薬剤に対して非透過性の支持体層、薬剤透過性の放出制御層、粘着層および剥離ライナーがその順で積層されており、かつ前記支持体層と前記放出制御層の間に薬剤を封入して設けられた薬物貯蔵槽からなるリザーバー型貼付剤であって、前記粘着層に微粒子状の無機塩または水溶性高分子が均一に分散されてなることを特徴とするリザーバー型貼付剤である。

【0007】 以下、添付した図面に沿って、この発明の好ましい態様を具体的に説明する。この発明のリザーバー型貼付剤は、典型的には図1にその平面図及び側断面図を例示したような層構造とすることができる。治療に

有効な量の薬物成分を含有する液状又はゲル状の薬剤が支持体層(1)と放出制御層(3)との間の薬物貯蔵槽(2)の中に封入される。放出制御層(3)の他面には貼付剤を皮膚に接着させるための粘着層(5)が設けられ、粘着層(5)の外層は剥離ライナー(6)により被覆されている。この剥離ライナー(6)は、貼付剤の使用に際して除去される。支持体層と放出制御層とはその周縁でヒートシール(4)される。

【0008】支持体層(1)は、液状またはゲル状の薬剤に対して実質的に非透過性で、かつ、外部からの湿気及び空気に対して非透過性であって、皮膚または粘膜面の動きに追従性のある素材であれば、その素材は特に限定なく使用される。ただし、放出制御層とヒートシールするため、ヒートシール可能な素材が好ましい。支持体層の材質としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリカーボネート、エチレンビニルアルコール共重合体、エチレン酢酸ビニル共重合体、エチレンメタクリル酸共重合体、ポリウレタンから選択される高分子から選ばれるフィルムが適当である。例えば、ポリエチレン-ポリ塩化ビニリデン-ポリエチレンの積層フィルムが用いられる。また、これらの素材とアルミニウム箔等の金属箔から選ばれる1種または2種以上のフィルムを積層した材料も好適に用いることができる。

【0009】上記の高分子フィルムにアルミニウム等の金属を蒸着したフィルム、または発泡フィルム、紙などとの積層体も用いることができる。

【0010】ただし、支持体層と放出制御層とは、ヒートシールでシール(熔融シール)する関係から、放出制御層に面する支持体層はヒートシール可能な素材のフィルムを用いることが必要である。支持体層の厚さは5~100 μ m好ましくは25~75 μ mである。

【0011】放出制御層(3)としては、適宜の速度で薬物含有液またはゲルを透過できるもので、例えば微孔質または多孔質のフィルムを用いることができる。例えば、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリカーボネート、エチレン酢酸ビニル共重合体、エチレンビニルアルコール共重合体などのフィルムを用いることができる。より具体的には、多孔質ポリエチレンフィルムや多孔質エチレン酢酸ビニル共重合体フィルムなどが強度や風合い、ヒートシールなどの易加工性の面から好適である。放出制御層の厚さは、5~200 μ m、好ましくは20~150 μ mである。

【0012】粘着層(5)はリザーバー型貼付剤を皮膚に接着固定する役割ばかりでなく、放出制御層と共に薬物及び吸収促進剤などの薬剤の放出性にも関与している。よって、良好な皮膚への接着性や剥離性を得るために、高分子ポリマーの他に、粘着付与剤や可塑剤、結合剤などを必要に応じて配合することができる。

【0013】高分子ポリマーとしては、アクリル酸エステル重合体、ポリイソブテン、ポリイソブチレン、スチ

レン-イソブレン-スチレンブロック共重合体、エチレン-ビニル酢酸エステル共重合体、天然ゴム、ビニルエーテル共重合体、ポリジメチルシロキサン、メタクリル酸エステル共重合体などから選ばれる感圧性粘着剤が使用される。

【0014】粘着付与剤としては、脂環族飽和炭化水素樹脂、脂肪族炭化水素樹脂、脂環族不飽和炭化水素樹脂、ロジンエステル、水素添加ロジングリセリンエステル、テルペン樹脂などが使用される。可塑剤としては、ヤシ油、精製ラノリン、流動パラフィン、ポリイソブレンなどが使用される。粘着層の厚さは、20~300 μ m、好ましくは50~150 μ mである。

【0015】粘着層(5)に無機塩を配合し、均一に分散させることによって、高分子ポリマー間の結合性を弱め、また、無機塩が溶解することにより粘着層内を部分的に空隙化することで、薬物や吸収促進剤の通過を促す効果がある。無機塩としてはアルカリ金属またはアルカリ土類金属の無機酸塩が使用される。無機酸の例としては、塩酸、硫酸、リン酸、炭酸などがあげられる。無機塩の例としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、硫酸バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウムなどがあげられる。硫酸バリウムのような水不溶性の塩の場合には、微粒子の塩と粘着剤との僅かな空隙を薬物や吸収促進剤が通過するものと考えられる。

【0016】粘着層に含まれる無機塩の粒子径が大きい場合には、塗工過程で均一な粘着層を得るのが難しくなり、また、水分による溶解を促すためにも、サンプルミル等の粉碎機で粉碎し、粒子径を小さくする必要がある。しかし、極端な微粒子化を行うと、粒子同士間で再凝集が起こり、見かけ上不均一な粒子になり易い。従って、塩の粒子径は5~50 μ mとし、30 μ mが最も適している。無機塩の含有量は、粘着層の総重量に対して35~70(w/w)%が適当である。

【0017】粘着層(5)に水溶性高分子を配合し均一に分散させることによって、無機塩の場合と同様に、高分子ポリマー間の結合性を弱め、溶解や膨潤、ゼリー化により粘着層内を部分的に空隙化し、薬物や吸収促進剤の通過を促すことができる。粘着層に含まれる水溶性高分子は特に限定されることはなく、水を含むことで溶解又はゼリー状になることで高分子ポリマー間に空隙を作り、薬物や吸収促進剤の放出性を向上させる作用のあるものを用いることができる。水溶性高分子の例としては、ペクチン、カラヤガム、グアーガム、ジュランガム、キサンタンガムなどがあげられる。水溶性高分子の含有量は、粘着層の総重量に対して35~70(w/w)%が適当である。

【0018】剥離ライナー(6)は薬物及び水の非透過性の素材であれば使用することができる。貼付剤の使用時に、粘着層から剥離される。剥離ライナーの素材は、ポ

リエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリエチレンビニルアセテート、ポリエチレンテレフタレートなどの高分子フィルム、アルミニウム、亜鉛などの金属箔、紙、及び繊維から選ばれるフィルム、または2種以上の素材を積層したラミネートフィルムである。剥離ライナーの粘着層と接着する面にシリコンなどで薄いコーティング膜を施すことも可能である。剥離ライナーの厚さは、50～150 μ mのものが好適に用いることができる。

【0019】ヒートシール(4)は、放出制御層と支持体層とを接着するためのものであり、放出制御層の薬物貯蔵槽よりも外側の外周部分に、1個または2個以上設ける。強度等の関係上、通常は同心円状に適宜の間隔で2個以上ヒートシールするのが好ましい。シールの幅は好ましくは1～6mmであり、シールとシールの間隔(トラック間隔)は好ましくは1～15mmである。薬剤含有液またはゲルがそのヒートシール部から漏出しないように、該支持体フィルムと放出制御層とを完全に固着できるように形成される。

【0020】本発明において、薬物貯蔵槽(2)には水溶性又は親水性の薬剤液体成分を含有することができる。また、これらの薬物貯蔵槽中に封入される形態としては、溶液の他に、ゲルやクリーム等の半固形状のものでも適用することができる。薬剤は、薬物と、製造する剤型に必要な製剤成分、すなわち、基剤、補助剤、添加剤等を必要に応じて組み合わせることにより常法により製造することができる。

【0021】本発明のリザーバー型貼付剤は、円形や、矩形のもので、大きさは面積が8～200 cm^2 であり、薬物貯蔵槽の大きさは、面積が4～60 cm^2 程度が適当である。

【0022】薬物貯蔵槽(2)中に封入する薬剤は、薬剤成分単独でも良いし、薬効成分に溶媒、吸収促進剤、溶解剤、安定化剤、増粘剤などが1種または2種以上加わった多成分系の薬剤でも良い。薬剤は、薬物貯蔵槽中に溶液状、分散液状あるいはゲル状でも良い。これら各成分は必要に応じて必要な量封入される。ここに用いられる薬剤成分としては、患者に貼付して治療効果をあげたり予防効果をあげたりすることができるあらゆる経皮吸収性薬剤を用いることができる。薬物としては、例えば、局所麻酔剤(例：塩酸ブピバカイン、塩酸プロカイン、塩酸メピバカイン)、抗てんかん薬(例：バルプロ酸ナトリウム)、鎮痛剤(例：塩酸モルヒネ、クエン酸フェンタニル、塩酸ブプレノルフィン)、解熱鎮痛剤(例：スルピリン、アンチピリン、アセトアミノフェン)、抗精神病薬(例：塩酸クロルプロマジン、塩酸レボプロマジン、塩酸クロカブラミン)、うつ病治療薬(例：塩酸イミプラミン、塩酸トラゾドン、マレイン酸フルボキサミン)、精神安定剤(例：塩酸ヒドロキシジン)、脳機能賦活薬(例：シチコリン、塩酸チアブリ

ド、酒石酸プロチレリン)、脳循環改善薬(例：イソソルビド、ベントキシフィリン、塩酸ファスジル)、パーキンソン病治療剤(例：塩酸ベンセラジド、塩酸アマンタジン、塩酸タリベキソール)、筋弛緩剤(例：塩酸エベリゾン、塩酸チザニジン、塩酸トルペリゾン)、消化性潰瘍治療薬(例：臭化ブチルスコポラミン、塩酸ピレンゼピン、臭化チメジウム)、抗ヒスタミン薬(例：マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸プロメタジン、塩酸セチリジン)、化学伝達物質遊離抑制薬(例：フマル酸エメダスチン、トシル酸スプラタスト、塩酸エピナスチン)、心疾患治療薬(例：アミノフィリン、塩酸ジルチアゼム、ニコランジル、塩酸プロプラノロール、塩酸イソプレナリン、リン酸ジソピラミド、塩酸プロカインアミド)、高血圧治療薬(例：カプトプリル、マレイン酸エナラプリル、塩酸アモスラロール、塩酸ブラゾシン、ウラビジル、塩酸クロニジン)、血管拡張薬(例：塩酸トラゾリン)、血管収縮薬(例：メチル硫酸アメジニウム、塩酸エチレフリン、塩酸フェニレフリン、塩酸ミトドリン)、高脂血症治療薬(例：プラバスタチンナトリウム、フルバスタチンナトリウム、セリバスタチンナトリウム)、鎮咳・去痰薬(例：臭化水素酸デキストロメトルファン、塩酸ホミノベン、アセチルシステイン)、喘息治療薬(例：塩酸クレンブテロール、臭化水素酸フェノテロール、塩酸プロカテロール)、消化性潰瘍治療剤(例：塩酸ラニチジン、塩酸ロキサチジンアセテート、ラベプラゾールナトリウム)、制吐剤(例：塩酸グラニセトロン、塩酸アザセトロン、塩酸オンダンセトロン、塩酸ラモセトロン)、非ステロイド性抗炎症剤(例：ロキソプロフェンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、塩酸チアラミド)、抗リウマチ薬(例：ブシラミン、ベニシラミン)、泌尿器疾患用薬(例：塩酸オキシブチニン、塩酸タムスロシン、塩酸プロピペリン)があげられる。

【0023】

【実施例】以下、本発明を実施例および試験例によってさらに具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に限定されることはない。

【0024】実施例1

図1に示される本発明のリザーバー型貼付剤を製造した。

(粘着層の作製) スチレン-イソブレン-スチレン共重合体(シェル石油;クレイトンD-1107Cu、粘度1500CPS)22.5g、及びポリイソブチレン(日本石油化学;ハイモール6H、粘度平均分子量6万)15.0gからなる高分子ポリマー及び粘着付与剤として水素添加ロジングリセリンエステル(荒川化学;エステルガムH)22.5g及び固形成分の2倍量のトルエンとともに軟膏瓶中、強力マグネチックスターラー(池田理化;IS-G)を用いて10時間攪拌し、溶解させた。粉碎機(東京アトマイザー製造;サンプルミルTA

SM-1CS型)を用いて粉碎した無機塩の塩化ナトリウム40.0gを加え均一になるように攪拌して粘着剤液を作った。粘着剤液をコーティング試験機(ダイカジャパン;MathisLTS-S(M))を用いて、剥離ライナー(リンテック;PET10011、内側シリコン処理ポリエステルフィルム)のシリコンコーティング面に、一定速度(1m/分)で塗工した後、50℃、10分、風速700回転で乾燥し、トルエンを除去した。乾燥後、表面を易剥離性の剥離紙(王子タック;ブルーグラシン)で粘着面を覆い、粘着層を得た。

【0025】[薬剤(塩酸ブラゾシン)溶液の調製]塩酸ブラゾシン1.0g、カブリン酸0.5g、デカノール0.5g、エタノール30g、プロピレングリコール20g、及びベンジルアルコール4gを蒸留水44gと均一になるまで混合して薬剤溶液を調製した。

【0026】(リザーバー型貼付剤)ポリエチレン-ポリ塩化ビニリデン-ポリエチレンで積層された支持体フィルム(旭化成工業;バリアロンCX-26、厚み64μm)を圧力5kgf/cm²、金型温度45℃で、直径18mm、容積約0.5mLのドーム状の凹部を作成した。この凹部に上記の塩酸ブラゾシンを含む薬剤溶液を0.4mL加え、放出制御層(東燃化学;セティーラE25LM S、ポリエチレン、厚み25μm)をかぶせ、圧力5kgf/cm²、金型温度140℃で、凹部の中心から同心円状に3重の熱癒着(最内円:内径20mm、外径28mm、癒着幅4mm、最外円:内径38mm、外径46mm、癒着幅4mm)をし、放出制御層と支持体フィルム間に、薬剤溶液を封じ込め、薬物貯蔵槽を作製した。

【0027】上記の粘着層を一辺60mmの四角形に切断し、易剥離性の剥離紙(王子タック;ブルーグラシン)を剥離し、粘着面を露出させた後、前記薬物貯蔵槽の放出制御層上に粘着面を圧力5kgf/cm²で圧着させた。最後に直径44mmに裁断し、リザーバー型貼付剤を製造した。

【0028】実施例2~11

(塩酸ブラゾシン含有リザーバー型貼付剤の作製)塩酸ブラゾシン含有リザーバー型貼付剤を、表1に示す組成の、薬剤組成と、粘着剤組成を用いて、実施例1と同様に行い、実施例2~11のリザーバー型貼付剤を製作した。

【0029】実施例12~22

(ウラビジル含有リザーバー型貼付剤の作製)薬物を塩酸ブラゾシンに代わりウラビジルを用い、表2に示した薬剤組成と、粘着剤組成を用いて、実施例1~11に示す方法に準じて行い、実施例12~22のリザーバー型貼付剤を製作した。

【0030】実施例23~33

(アンチピリン含有リザーバー型貼付剤の作製)薬物を塩酸ブラゾシンに代わりアンチピリンを用い、表3に示した薬剤組成と、粘着剤組成を用いて、実施例1~11に示す方法に準じて行い、実施例23~33のリザーバー型貼付剤を製作した。

【0031】実施例34~44

(ジクロフェナクナトリウム含有リザーバー型貼付剤の作製)薬物を塩酸ブラゾシンに代わりジクロフェナクナトリウムを用い、表4に示した薬剤組成と、粘着剤組成を用いて、実施例1~11に示す方法に準じて行い、実施例34~44のリザーバー型貼付剤を製作した。

【0032】比較例1~8

表1~4に示した、薬剤組成の薬剤溶液と粘着剤組成の粘着層を用い、比較例1、3、5及び7は、粘着層に粉碎した無機塩、または水溶性高分子の微粒子を用いず、また、比較例2、4、6及び8は、粉碎した無機塩として塩化ナトリウムの微粒子を27.3(w/w)%配合し、その他の組成を表1~4に示した組成で、実施例1に示した方法と同様に行い、比較例1~8のリザーバー型貼付剤を得た。

【0033】

【表1】

表 1

組成 (%)		実施例						
		1	2	3	4	5	6	7
薬剤溶液	塩酸ブラゾシン	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	カプリン酸	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	デカノール	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	エタノール	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
	プロピレングリコール	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
	ベンジルアルコール	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	蒸留水	44.0	44.0	44.0	44.0	44.0	44.0	44.0
粘着層	クレイトン1107	22.5	15.7	15.0	16.7	18.7	30.0	25.0
	クレイトン1117	—	—	—	—	—	—	—
	ハイモール4H	—	—	—	—	—	—	—
	ハイモール6H	15.0	11.0	10.0	11.0	11.0	—	—
	エステルガムH	22.5	16.7	15.0	16.7	16.7	30.0	25.0
	塩化ナトリウム	40.0	55.6	60.0	—	—	—	—
	硫酸バリウム	—	—	—	55.6	—	—	—
	炭酸カルシウム	—	—	—	—	55.6	—	—
	カラヤガム	—	—	—	—	—	40.0	50.0
	ペクチン	—	—	—	—	—	—	—
	粘着層厚み (μm)	61.0	64.0	65.5	62.0	72.0	113.0	125.0

組成 (%)		実施例				比較例	
		8	9	10	11	1	2
薬剤溶液	塩酸ブラゾシン	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	カプリン酸	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	デカノール	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	エタノール	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
	プロピレングリコール	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
	ベンジルアルコール	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	蒸留水	44.0	44.0	44.0	44.0	44.0	44.0
粘着層	クレイトン1107	16.7	14.3	—	—	50.0	27.3
	クレイトン1117	—	—	16.7	14.3	—	—
	ハイモール4H	11.0	9.5	11.0	9.5	—	—
	ハイモール6H	—	—	—	—	—	18.1
	エステルガムH	16.7	14.3	16.7	14.3	50.0	27.3
	塩化ナトリウム	—	—	—	—	—	27.3
	硫酸バリウム	—	—	—	—	—	—
	炭酸カルシウム	—	—	—	—	—	—
	カラヤガム	55.6	61.9	—	—	—	—
	ペクチン	—	—	55.6	61.9	—	—
	粘着層厚み (μm)	131.5	145.0	240.0	281.0	40.0	70.0

【0034】

【表2】

表 2

組成 (%)		実施例						
		1 2	1 3	1 4	1 5	1 6	1 7	1 8
薬剤溶液	ウラビジル	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	カプリン酸	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	デカノール	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	エタノール	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
	プロピレングリコール	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
	ベンジルアルコール	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	蒸留水	44.0	44.0	44.0	44.0	44.0	44.0	44.0
粘着層	クレイトン 1107	22.5	16.7	15.0	16.7	16.7	30.0	25.0
	クレイトン 1117	—	—	—	—	—	—	—
	ハイモール 4H	—	—	—	—	—	—	—
	ハイモール 8H	15.0	11.0	10.0	11.0	11.0	—	—
	エステルガム H	22.8	16.7	15.0	16.7	16.7	30.0	25.0
	塩化ナトリウム	40.0	55.6	60.0	—	—	—	—
	硫酸バリウム	—	—	—	55.6	—	—	—
	炭酸カルシウム	—	—	—	—	55.6	—	—
	カラヤガム	—	—	—	—	—	40.0	50.0
	ペクチン	—	—	—	—	—	—	—
	粘着層厚み (μm)	61.0	64.0	69.0	67.0	72.0	108.0	122.0

組成 (%)		実施例				比較例	
		1 9	2 0	2 1	2 2	3	4
薬剤溶液	ウラビジル	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	カプリン酸	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	デカノール	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	エタノール	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
	プロピレングリコール	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
	ベンジルアルコール	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	蒸留水	44.0	44.0	44.0	44.0	44.0	44.0
粘着層	クレイトン 1107	16.7	14.3	—	—	50.0	27.3
	クレイトン 1117	—	—	16.7	14.3	—	—
	ハイモール 4H	11.0	9.5	11.0	9.5	—	—
	ハイモール 8H	—	—	—	—	—	18.1
	エステルガム H	16.7	14.3	16.7	14.3	50.0	27.3
	塩化ナトリウム	—	—	—	—	—	27.3
	硫酸バリウム	—	—	—	—	—	—
	炭酸カルシウム	—	—	—	—	—	—
	カラヤガム	55.6	61.9	—	—	—	—
	ペクチン	—	—	55.6	61.9	—	—
	粘着層厚み (μm)	128.0	150.0	247.5	263.5	40.0	70.0

【0035】

【表3】

表 3

組成 (%)		実施例						
		23	24	25	26	27	28	29
薬剤溶液	アンチピリン	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	カプリン酸	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	デカノール	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	エタノール	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
	プロピレングリコール	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
	ベンジルアルコール	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	蒸留水	44.0	44.0	44.0	44.0	44.0	44.0	44.0
	粘着層厚み (μm)	61.0	64.0	60.0	63.0	103.0	113.0	120.0
粘着層	クレイトン1107	22.5	16.7	15.0	16.7	16.7	30.0	25.0
	クレイトン1117	—	—	—	—	—	—	—
	ハイモール4H	—	—	—	—	—	—	—
	ハイモール6H	15.0	11.0	10.0	11.0	11.0	—	—
	エステルガムH	22.5	16.7	15.0	16.7	16.7	30.0	25.0
	塩化ナトリウム	40.0	55.6	60.0	—	—	—	—
	硫酸バリウム	—	—	—	55.6	—	—	—
	炭酸カルシウム	—	—	—	—	55.6	—	—
	カラヤガム	—	—	—	—	—	40.0	50.0
	ペクチン	—	—	—	—	—	—	—
	粘着層厚み (μm)	61.0	64.0	60.0	63.0	103.0	113.0	120.0

組成 (%)		実施例				比較例	
		30	31	32	33	5	6
薬剤溶液	アンチピリン	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	カプリン酸	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	デカノール	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	エタノール	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
	プロピレングリコール	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
	ベンジルアルコール	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	蒸留水	44.0	44.0	44.0	44.0	44.0	44.0
	粘着層厚み (μm)	129.0	147.0	237.0	268.5	38.0	70.0
粘着層	クレイトン1107	16.7	14.3	—	—	50.0	27.3
	クレイトン1117	—	—	16.7	14.3	—	—
	ハイモール4H	11.0	9.5	11.0	9.5	—	—
	ハイモール6H	—	—	—	—	—	18.1
	エステルガムH	16.7	14.3	16.7	14.3	50.0	27.3
	塩化ナトリウム	—	—	—	—	—	27.3
	硫酸バリウム	—	—	—	—	—	—
	炭酸カルシウム	—	—	—	—	—	—
	カラヤガム	55.6	61.9	—	—	—	—
	ペクチン	—	—	55.6	61.9	—	—
	粘着層厚み (μm)	129.0	147.0	237.0	268.5	38.0	70.0

【0036】

【表4】

表 4

組成 (%)		実施例						
		34	35	36	37	38	39	40
薬剤溶液	ジクロフェナクナトリウム	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	カプリン酸	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	デカノール	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	エタノール	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
	プロピレングリコール	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
	ベンジルアルコール	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	蒸留水	44.0	44.0	44.0	44.0	44.0	44.0	44.0
	粘着層厚み (μm)	61.0	64.0	61.0	59.0	70.5	107.5	125.0
粘着層	クレイトン1107	22.5	16.7	15.0	16.7	16.7	30.0	25.0
	クレイトン1117	—	—	—	—	—	—	—
	ハイモール4H	—	—	—	—	—	—	—
	ハイモール6H	15.0	11.0	10.0	11.0	11.0	—	—
	エステルガムH	22.5	16.7	16.0	16.7	16.7	30.0	25.0
	塩化ナトリウム	40.0	55.8	60.0	—	—	—	—
	硫酸バリウム	—	—	—	55.6	—	—	—
	炭酸カルシウム	—	—	—	—	55.6	—	—
	カラヤガム	—	—	—	—	—	40.0	50.0
	ペクチン	—	—	—	—	—	—	—
	粘着層厚み (μm)	61.0	64.0	61.0	59.0	70.5	107.5	125.0

組成 (%)		実施例				比較例	
		41	42	43	44	7	8
薬剤溶液	ジクロフェナクナトリウム	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	カプリン酸	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	デカノール	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	エタノール	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
	プロピレングリコール	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
	ベンジルアルコール	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	蒸留水	44.0	44.0	44.0	44.0	44.0	44.0
	粘着層厚み (μm)	131.0	145.0	240.0	271.5	44.0	65.0
粘着層	クレイトン1107	16.7	14.3	—	—	50.0	27.3
	クレイトン1117	—	—	16.7	14.3	—	—
	ハイモール4H	11.0	9.5	11.0	9.5	—	—
	ハイモール6H	—	—	—	—	—	18.1
	エステルガムH	16.7	14.3	16.7	14.3	50.0	27.3
	塩化ナトリウム	—	—	—	—	—	27.3
	硫酸バリウム	—	—	—	—	—	—
	炭酸カルシウム	—	—	—	—	—	—
	カラヤガム	55.6	61.9	—	—	—	—
	ペクチン	—	—	55.6	61.9	—	—
	粘着層厚み (μm)	131.0	145.0	240.0	271.5	44.0	65.0

【0037】試験例1：接着性試験

実施例1～11、比較例1～2の各リザーバー型貼付剤の剥離ライナーを剥がし、粘着層をステンレス板の平滑面へ密着させ、 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 、相対湿度 $65 \pm 5\%$ の条件下に一定期間放置し、各リザーバー剤の接着力をその接着状態から評価した。また、各投与剤は、製造後に*

* 製剤上に20g分銅を乗せ、30分以上放置した後に液の漏れがないことを確認した後、試験に用いた。接着力の評価基準を表5に示した。また、試験結果を表6に示した。

【0038】

【表5】

表 5

評価	接着力の評価基準
◎	粘着層全面が接着し、その接着状態が24時間以上持続する。
○	粘着層全面が接着し、その接着状態が12～24時間持続する。

【0039】

※ ※ 【表6】

表 6

	実施例											比較例	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	1	2
評価	◎	◎	○	◎	◎	○	○	◎	○	◎	○	◎	◎

【0040】試験例2：放出性試験

(放出性試験用試料の作製) 表1～4に示した、実施例

50

1～44、及び比較例1～8の粘着層組成を用いて、実施例1の(粘着層の作製)の項で記載した方法でそれぞれ

れ粘着層を作製し、その粘着層をそれぞれ放出制御層（東燃化学；セティーラE25LMS、ポリエチレン、厚み25 μ m）に圧着し、直径2.0cmに打ち抜いたものを放出性試験に用いた。

【0041】各粘着層の剥離ライナーを除去し、粘着層を改良Franz型セル（日研ラボ；硬質ガラス、薬剤適用面積0.95cm²）のレシーバーセルに粘着層側が接するように貼り、放出制御層の上からドナーセルを重ね、クランプで両セルを固定した。レシーバーセル内にリン酸緩衝生理食塩水（BioWhittaker；pH 7.4）を4.0mL加え、表1～4の薬剤溶液100 μ Lをドナーセル内に適用し、ドナーセルをガラス栓で密閉して薬剤溶液が揮発等により損失しないようにした。薬剤溶液を適用した時点から、一定時間毎にレシーバー溶液を300 μ L採取し、リン酸緩衝生理食塩水を同量レシーバーセルにもどした。試験中はセルの外層ジャケッ*

*トに循環水を流してセル内温度を常に37℃になるように保ち、レシーバーセル内の攪拌子〔ナルゲン；スターヘッド攪拌子（8 \times φ10mm）〕は絶えずスターラー（Scinics；マルチスターラーMC-303）で攪拌した。採取したレシーバー溶液中の各種薬物濃度、液体成分はHPLCを用いて測定し、放出制御層と粘着層を通過する薬物量と各液体成分量を測定した。なお、液体成分は分子中の水酸基をエステル化剤（東京化成；p-メトキシベンゾイルクロライド）と反応させてUV吸収体としてからHPLCに注入した。結果を表7に示す。表中の数字は、適用量を100%とした時の試験開始6時間後の薬物及び各液体成分の放出率（%）を示した。

【0042】

【表7】

表 7

	粘着層 厚み(μ m)	6時間後の放出率(%)			
		薬物	エタノール	プロピレン グリコール	ベンジル アルコール
実施例1	61.0	1.0	32.6	10.1	43.2
実施例2	64.0	1.8	47.7	15.1	56.2
実施例3	66.6	4.6	49.9	27.0	54.8
実施例4	62.0	1.6	45.7	11.3	59.0
実施例5	72.0	1.0	54.1	9.9	68.0
実施例6	113.0	7.0	89.3	82.0	83.0
実施例7	125.0	7.9	87.7	82.5	86.6
実施例8	131.5	13.7	89.6	95.5	90.9
実施例9	145.0	16.2	90.1	93.7	90.1
実施例10	240.0	16.9	88.8	97.2	89.7
実施例11	261.0	12.8	94.5	99.8	92.5
比較例1	40.0	0.0	10.7	0.4	18.0
比較例2	70.0	0.0	14.1	1.0	22.4
実施例12	61.0	5.0	30.3	12.6	44.2
実施例13	64.0	7.3	42.6	18.7	69.2
実施例14	68.0	58.0	55.2	65.1	58.5
実施例15	67.0	6.3	40.9	18.7	57.3
実施例16	72.0	4.1	39.3	8.8	51.0
実施例17	108.0	49.3	94.3	88.2	76.1
実施例18	122.0	69.6	88.0	94.3	83.5
実施例19	128.0	64.0	89.0	94.3	85.7
実施例20	150.0	80.0	90.1	94.1	84.3
実施例21	247.5	93.7	92.3	98.8	88.5
実施例22	263.5	86.5	88.2	93.4	82.1
比較例3	40.0	0.0	8.8	0.3	15.4
比較例4	70.0	0.0	13.3	1.0	18.6

【0043】

【表8】

表7 (続き)

	粘着層 厚み(μm)	6時間後の放出率(%)			
		薬物	エタノール	プロピレン グリコール	ベンジル アルコール
実施例23	81.0	9.8	28.1	13.4	41.2
実施例24	84.0	13.9	38.8	17.5	61.6
実施例25	80.0	72.1	87.5	78.1	84.0
実施例26	83.0	12.7	38.8	16.2	54.2
実施例27	86.5	17.1	52.4	14.5	64.6
実施例28	103.0	86.3	91.4	93.2	83.1
実施例29	120.0	83.7	85.4	91.4	79.8
実施例30	128.0	91.3	91.6	95.9	86.7
実施例31	147.5	71.3	71.5	78.4	67.6
実施例32	237.0	86.2	92.5	87.9	87.4
実施例33	268.5	84.4	88.3	93.3	82.9
比較例5	38.0	0.8	11.7	0.4	15.2
比較例6	70.0	1.2	12.7	1.2	21.9
実施例34	81.0	22.8	20.1	16.4	37.2
実施例35	84.0	34.5	30.2	25.9	59.1
実施例36	81.0	85.2	69.5	80.9	71.2
実施例37	59.0	21.3	28.9	20.3	58.1
実施例38	70.5	27.0	57.5	14.1	70.2
実施例39	107.5	83.1	92.3	93.9	85.2
実施例40	125.0	71.0	88.9	93.9	87.0
実施例41	131.0	99.9	88.8	94.7	89.1
実施例42	145.0	82.7	70.9	88.5	78.3
実施例43	240.0	86.7	87.1	91.7	81.4
実施例44	271.5	99.9	94.0	99.8	91.0
比較例7	44.0	1.6	8.5	0.3	10.5
比較例8	85.0	4.5	10.5	0.7	18.9

【0044】

【発明の効果】本発明のリザーバー型貼付剤によれば、粘着層に無機塩又は水溶性高分子が均一に分散されているので、親油性の粘着層からの放出性の少ない薬物や吸収促進剤などの放出性が改善されているので、薬物の経皮吸収性を向上させることができる。

【図面の簡単な説明】

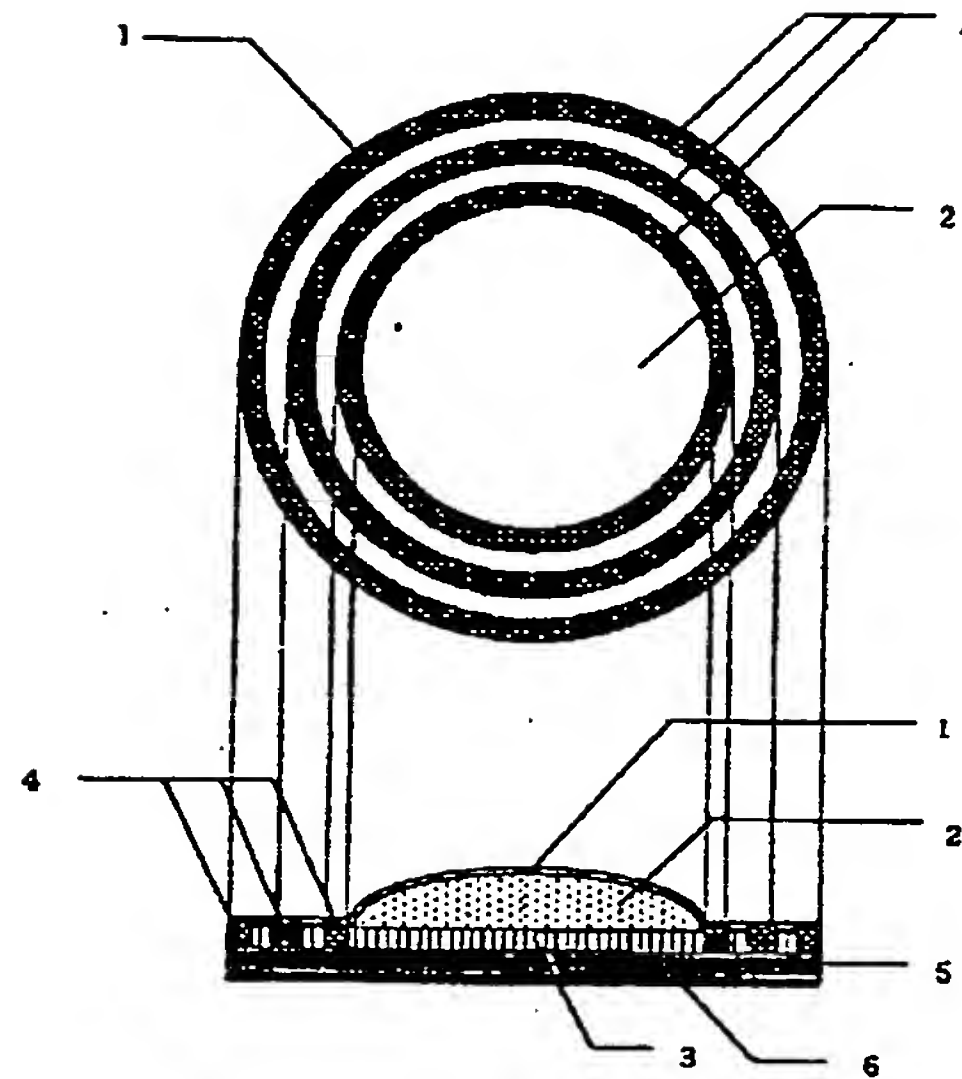
【図1】本発明の一態様であるリザーバー型貼付剤の平

30 面図と側断面図である。

【符号の説明】

- 1 支持体層
- 2 薬物貯蔵槽
- 3 放出制御層
- 4 ヒートシール
- 5 粘着層
- 6 剥離ライナー

【図1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷
C 0 9 J 109/06
133/08

識別記号

F I
C 0 9 J 109/06
133/08

ターム(参考)

F ターム(参考) 4C076 AA74 AA81 BB31 DD23 DD24
DD25 DD37 DD38 EE03 EE04
EE05 EE07 EE10 EE30 EE58
FF31 FF34
4J004 AA01 AA02 AA04 AA05 AA09
AA10 AA18 AB01 CA03 CA04
CA05 CA06 CA08 CC02 CC03
DB02 FA09
4J040 BA131 BA141 CA011 CA111
DA051 DA131 DB051 DE031
DF041 DF051 DG051 DJ031
DM011 HA176 HA186 HA196
HA256 HA286 JA09 JB09
KA03 KA42 NA02